

## La protéine de choc thermique, Hsp90, un chaperon pour le développement et l'évolution ?

Compte tenu de la complexité du processus de développement – les moindres imperfections pouvant aboutir à d'importantes anomalies morphologiques – on peut s'étonner de la rareté des défauts qui lui sont liés, suggérant qu'il doit exister des mécanismes de contrôle très performants (*m/s* 1999, n° 5, p. 753). Récemment, Rutherford et Lindquist, dans un article paru dans *Nature*, ont mis le doigt sur un tel mécanisme [1]. Ces chercheuses ont démontré qu'une réduction de la fonction d'une protéine de choc thermique (*heat-shock protein* ou Hsp), Hsp90, conduit à l'apparition d'une série de défauts liés au développement dus à des mutations qui préexistaient dans le génome mais étaient silencieuses (c'est-à-dire ne produisaient pas d'altérations visibles).

Les protéines de choc thermique sont connues depuis longtemps et sont présentes dans la plupart des organismes [2]. Comme leur nom l'indique, elles sont produites en grande quantité lors d'une élévation importante de température mais aussi dans d'autres conditions de *stress* pour la cellule telles que l'absence d'oxygénation, la présence de radicaux libres ou encore dans certaines maladies dégénératives chroniques [3]. Un grand nombre de résultats expérimentaux indiquent que ces protéines agissent comme chaperon, c'est-à-dire qu'elles s'associent à d'autres protéines dont elles maintiennent la conformation spatiale lorsque celles-ci sont confrontées à des conditions dénaturantes [4]. La Hsp90 dévie un peu de cette définition générale. Elle ne semble pas avoir de fonction vitale comme protéine de *stress* mais est, en revanche,

impliquée dans une série de processus de signalisation inter- et intracellulaires [5]. Selon le modèle généralement admis, la Hsp90 s'associerait à des protéines (éléments de transmission du signal ou molécules intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire) naturellement instables car leurs fonctions impliquent un changement de configuration. Elle les protégerait de la dégradation, les rendant ainsi aptes à répondre à des modifications spécifiques de leur conformation consécutives à – et nécessaires à – la transduction de certaines voies de signalisation. En cas de *stress*, la Hsp90 se lierait préférentiellement, en revanche, aux protéines endommagées et reprendrait donc une fonction classique de protéine de *stress* [5].

Rutherford et Lindquist [1] ont remarqué que, dans des lignées de drosophiles hétérozygotes, contenant une copie mutée et une copie sauvage de *hsp90*, et dont le taux de Hsp90 est réduit de moitié, un certain nombre d'anomalies (yeux et ailes mal formés par exemple) apparaissent dans un faible pourcentage de cas (moins de 5%). Ces défauts sont liés à la Hsp90 : ils peuvent aussi être induits chez des mouches « sauvages » (contenant deux copies fonctionnelles de *hsp90*) si on inclut dans leur nourriture de la geldanamycine, une molécule connue pour être un inhibiteur puissant de Hsp90. Rutherford et Lindquist montrent ensuite, par une analyse génétique rigoureuse, que des altérations bien particulières (par exemple, les yeux mal formés) sont transmissibles et ont une origine multigénique. En d'autres termes, Hsp90 n'est pas la cause directe de ces altérations mor-

phologiques, mais la réduction de son taux a permis l'expression de mutations préexistant dans le génome mais jusqu'alors silencieuses. Rutherford et Lindquist ont sélectionné un mâle présentant une des anomalies (l'œil par exemple) et l'ont croisé avec une femelle sauvage. Plusieurs individus présentant l'anomalie ont été obtenus dans la descendance et croisés entre eux. Pendant quatre générations successives, les individus présentant l'anomalie en question ont été systématiquement sélectionnés et croisés entre eux, ce qui a permis la sélection d'une lignée dans laquelle le défaut est présent avec une très forte incidence, de manière stable, et indépendamment de la présence d'une ou deux copies de *hsp90*. Ce même protocole de sélection et de croisement a permis d'obtenir des lignées similaires pour d'autres anomalies. Dans tous les cas, Rutherford et Lindquist ont pu mettre en évidence le caractère polygénique des anomalies (dues à la combinaison d'un nombre indéterminé de mutations).

Ne nous trompons pas : la mutation *hsp90* n'a pas créé de nouvelles mutations dans le génome mais a agi comme un révélateur de mutations déjà présentes, leur permettant d'avoir des conséquences morphologiques et donc les rendant sélectionnables. La sélection effectuée (à chaque génération, on ne prend que les mouches ayant l'anomalie d'intérêt) permet d'obtenir des individus ayant accumulé une série de mutations dont la combinaison est « suffisamment forte » pour s'exprimer indépendamment du taux de Hsp90. Que peut-on conclure de ces résultats ? Une diminution de fonction de

*hsp90* révélant des mutations cryptiques, la fonction normale de Hsp90 est donc l'inverse, c'est-à-dire de rendre silencieuses des mutations qui ne demanderaient qu'à s'exprimer. Étant donné la fonction de chaperon de Hsp90, il semble donc qu'elle constitue un système tampon (dans le sens chimique du terme) qui réduit la sensibilité de la fonction biochimique de certaines protéines à des variations mineures de la structure de celles-ci (variations pouvant être dues à des modifications de la séquence en acides aminés causées par des mutations ou à des changements de la configuration dus à des conditions particulières telle l'élévation de température). En tamponnant l'activité biochimique de certaines protéines, la Hsp90 pourrait, *de facto*, tamponner également certains processus de développement et par ce biais stabiliser ceux-ci au cours de l'évolution.

L'idée qu'il existe des mécanismes « tampons » au cours du développement et de l'évolution n'est pas neuve : Waddington, dans les années 1940, l'avait proposée sous le terme de *canalization* [6]. Plus de 40 ans plus tard, les travaux de Rutherford et Lindquist donnent une base moléculaire à cette idée visionnaire (figure 1). Cette « canalisation » est plus qu'un garde-fou. Il est fondamentalement ambivalent, à la fois gardien de la situation actuelle mais aussi créateur d'avenir. En effet, en empêchant un certain nombre de mutations d'avoir des conséquences morphologiques, Hsp90 (ou, de manière plus générale, tout mécanisme de « canalisation ») les soustrait à la sélection naturelle, permettant ainsi leur libre accumulation. Quand la surveillance de Hsp90 est levée (en raison d'une diminution du taux de Hsp90 allouée à cette surveillance, par exemple lors d'un choc thermique), les mutations s'expriment, deviennent sujettes à la sélection naturelle et dans certains cas seront sélectionnées. Dans la terminologie de Waddington, cette étape est nommée *genetic assimilation* (assimilation génétique) [7] et pourrait être un des moteurs de l'évolution morphologique.

Il ne faut cependant pas oublier que les résultats de Rutherford et Lind-

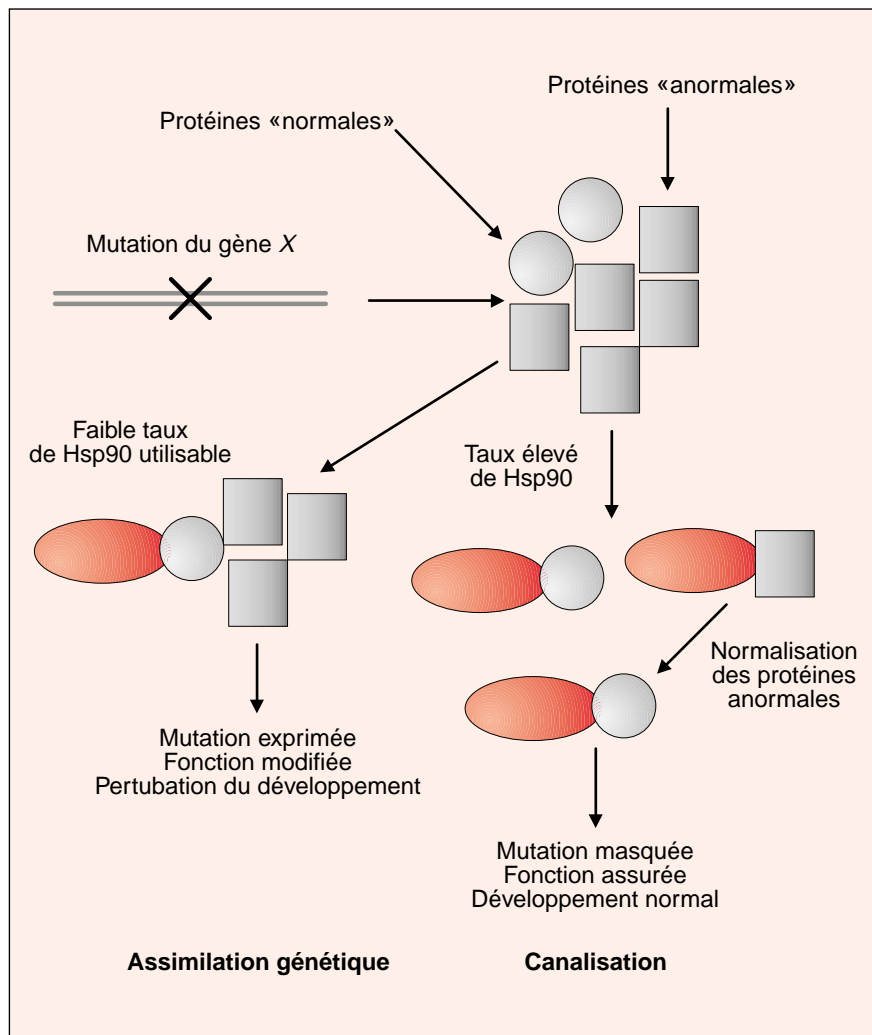


Figure 1. Représentation schématique et simplifiée de l'éventuelle fonction de Hsp90 comme tampon moléculaire et son implication dans les phénomènes de « canalisation » et d'assimilation génétique.

quist ont été obtenus dans des conditions bien particulières (mutation du gène *hsp90*, pression de sélection très importante) et probablement très différentes des conditions naturelles dans lesquelles Hsp90 exerce sa fonction. Il est donc raisonnable de conserver certains doutes quant à l'importance réelle de Hsp90 dans l'évolution.

1. Rutherford SL, Lindquist S. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 1998; 396: 336-42.

2. Ménoret A, Le Pendu J. Protéines de choc thermique et antigènes tumoraux. *Med Sci* 1994; 10: 665-71.

3. Jacquier-Sarlin MR, Polla BS. Protéines de stress, soi, non-soi et réponse immune. *Med Sci* 1994; 10: 31-41.

4. Morimoto RI, Kline MP, Bimston DN, Cotto JJ. The heat-shock response: regulation and function of heat-shock proteins and molecular chaperones. *Essays Biochem* 1997; 32: 17-29.

5. Nathan DF, Vos MH, Lindquist S. *In vivo* functions of the *Saccharomyces cerevisiae* Hsp90 chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12949-56.

6. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 1942; 150: 563-5.

7. Waddington CH. Genetic assimilation of the *Bithorax* phenotype. *Evolution* 1955; 10: 1-13.

#### Michel Vervoort

Développement et évolution des protostomiens, Centre de génétique moléculaire, Cnrs UPR 9061, 1, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.